



---

## **Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina**

---

**Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa**

# **Metástases da coróide: tumores primários mais frequentes e abordagem**

**Caso Clínico e Revisão da literatura**

Discente: Jessica França Sousa

Orientadores: Dr. David Cordeiro Sousa e Dr<sup>a</sup> Filomena Pinto

Diretor do serviço: Prof. Doutor Monteiro-Grillo

Clínica Universitária de Oftalmologia do Hospital Santa Maria

Ano lectivo 2015/2016

## Resumo

**Introdução:** As Metástases da Coróide (MC) por um tumor à distância constituem a neoplasia mais frequente do olho. Os carcinomas da mama e do pulmão são os principais intervenientes e a apresentação mais comum é a diminuição da acuidade visual.

**Objectivo:** Apresentar um caso clínico paradigmático e uma revisão narrativa da literatura.

**Caso clínico:** Doente do sexo feminino, 57 anos, com antecedente de carcinoma da mama em 2010, foi referenciada à consulta de oftalmologia pela oncologia, por diminuição da acuidade visual e peso ocular, associado a um diagnóstico recente de metástases hepáticas. À fundoscopia identificou-se uma lesão sólida procidente para a cavidade vítrea, com alteração do epitélio pigmentado da retina e descolamento da retina inferior sem rasgaduras observáveis, sugestiva de metástase. Pelos achados dos exames auxiliares de diagnóstico e em associação com os antecedentes da doente, foi feito o diagnóstico de MC. Referenciou-se para tratamento com radioterapia externa, que foi bem tolerada, com uma melhoria significativa da sintomatologia e resolução da lesão nos exames de controlo.

**Métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na PubMed.

**Resultados:** A MC apresenta uma prevalência de 2-9% e tem origem no carcinoma da mama em 39 a 47% e no carcinoma do pulmão em 20 a 29% dos casos. A maioria dos doentes apresenta uma história prévia de neoplasia e cerca de 70% possui metástases extra-oculares. O diagnóstico é feito, principalmente, através da história de neoplasia ou de doença sistémica, juntamente com os achados clínicos do exame oftalmológico. O tratamento depende do estado geral do doente, do tumor primário, do número de tumores da coróide e da localização. A radioterapia continua a ser referenciada como o tratamento mais utilizado. Novas terapêuticas têm sido desenvolvidas com resultados promissores.

**Conclusão:** É essencial uma abordagem multidisciplinar e precoce aos doentes com suspeita de MC. A doença tem uma evolução muito rápida e está associada a um mau prognóstico, especialmente se não tratada em fases iniciais. O tempo é crucial para a manutenção da acuidade visual e sobrevida dos doentes.

## Abstract

**Introduction:** Choroidal metastasis (CM) by a distant tumor represents the most frequent neoplasia of the eye. Breast and lung carcinomas are commonly involved and the most common presentation is deterioration of visual acuity.

**Objective:** To present a paradigmatic case report and a narrative review of the literature.

**Case report:** Female patient, 57 years old, with a known history of breast cancer in 2010, was referred to ophthalmology ambulatory by the oncologist, due to a decline in visual acuity and ocular heaviness sensation associated to a recent diagnosis of liver metastases. The fundoscopy showed a solid lesion prominent into the vitreous cavity, with changes of the retinal pigment epithelium associated to a detachment of the lower layer of the retina, suggestive of metastasis. The findings of the ancillary diagnostic tests in association with the background of the patient allowed the diagnosis of CM. It was referred for treatment with external beam radiotherapy, which was well tolerated, with a significant improvement in symptoms and a resolution of the lesion in the control tests.

**Methods:** A survey was conducted in PubMed.

**Results:** CM has a prevalence of 2-9% and originates in breast carcinoma in 39 to 47% and lung carcinoma in 20 to 29% of cases. Most patients have a known history of cancer and about 70% have extraocular metastasis. The diagnosis is made mainly through the background of neoplasia or systemic disease along with the clinical findings of eye examination. Treatment depends on the status of the patient, the primary tumor, number of tumors of the choroid and location. Radiotherapy is still referred to as the most widely used treatment. New therapies have been developed with promising results.

**Conclusion:** A multidisciplinary and early approach to patients with suspected CM is essential. The disease has a very rapid progression and is associated with a poor prognosis, especially if not treated in early stages. Time is critical to the maintenance of visual acuity and patient survival.

## Introdução

A úvea é a túnica vascular do olho, da qual fazem parte a íris, o corpo ciliar e a coróide. A coróide, localizada na úvea posterior, constitui a principal fonte de suprimento sanguíneo das estruturas oculares. Considera-se que esta integra as condições ideais para o desenvolvimento e subsistência das células cancerígenas, tornando-se a estrutura ocular mais susceptível a metástases<sup>1,2</sup>.

Os tumores com invasão metastática da coróide constituem a neoplasia mais frequente do olho, com incidências reportadas entre 2 e 11 %<sup>1-3</sup>. O melanoma da coróide é o tumor primário mais frequente, tendo uma incidência menor, de aproximadamente 3%<sup>4</sup>.

Os tumores que mais frequentemente originam estas metástases são os tumores da mama (39 a 47%) e do pulmão (20 a 29%), causando na maioria das vezes diminuição da acuidade visual<sup>5</sup>. O aumento da sobrevida de doentes com neoplasia, sobretudo da mama, devido a abordagens diagnósticas e terapêuticas mais eficazes, reflectir-se-á num aumento da prevalência de metástases oculares. Como tal, assume uma enorme importância uma intervenção atempada e um seguimento a longo prazo destes doentes de forma a detetar precocemente a existência de metástases. As metástases da coróide evoluem muito rapidamente e a manutenção da visão está dependente desta atuação eficaz.

Actualmente, o prognóstico não é muito favorável e a maioria das terapêuticas têm um intuito paliativo<sup>2</sup>. No entanto, a investigação científica continua com o intuito de encontrar modalidades terapêuticas mais dirigidas, mais eficazes e menos mutilantes para os doentes<sup>1,6</sup>.

O objectivo deste trabalho é apresentar um caso clínico paradigmático, complementado por uma revisão narrativa da literatura. Pretende-se sistematizar as características principais da doença, referir os meios de diagnósticos mais recentes e vantajosos, as terapêuticas correntemente utilizadas e as que continuam a ser investigadas e se revelam promissoras.

## Caso Clínico

I.C., 57 anos, sexo feminino, melanodérmica, residente em S. Tomé e Príncipe, foi referenciada à consulta de Oftalmologia pela Oncologia Médica, por suspeita de metástase ocular em Outubro de 2015.

Dos antecedentes pessoais, há a destacar o diagnóstico, em 2010, de carcinoma da mama esquerda. O exame anatomo-patológico revelou um carcinoma ductal invasivo GII, tendo receptores de estrogénio positivos, receptores de progesterona e CerbB2 negativos e Ki67 baixo. Neste sentido, foi submetida a quimioterapia neoadjuvante com Doxorubicina e Ciclofosfamida (ACx4), com resposta fraca, tendo-se alterado o esquema terapêutico para Docetaxel (DTXx3), com boa resposta na redução tumoral. Posteriormente, realizou tumorectomia e esvaziamento axilar. Foi submetida a radioterapia externa adjuvante na região mamária, áreas ganglionares adjacentes e, por positividade de um gânglio axilar, foi irradiada também a fossa supraclavicular. Iniciou terapêutica hormonal com letrozole.

Manteve-se assintomática nas consultas de seguimento em Oncologia até Agosto de 2015, altura em que refere início de queixas de epigastralgias, diminuição da acuidade visual e peso ocular. Os exames complementares revelaram metástases hepáticas, cujos padrões, morfológico e imunocitoquímico, foram compatíveis com adenocarcinoma da mama pouco diferenciado, pelo que iniciou quimioterapia com capecitabina.

Na primeira consulta de oftalmologia, em Outubro de 2015, o exame objectivo revelou pupilas isoreativas e isocóricas; pressão intra-ocular normal bilateralmente; acuidade visual à direita de 8/10 (procurando campo visual) e à esquerda de 10/10. Na fundoscopia do olho direito observou-se uma lesão sólida procidente para a cavidade vítrea, ocupando todo o quadrante temporal-superior, de coloração amarelada, com alteração do epitélio pigmentado da retina, associado a descolamento da retina inferior, sem rasgaduras observáveis e com alteração do brilho foveal. Foram requisitados vários exames auxiliares de diagnóstico, entre os quais, uma ecografia ao olho direito (**Figura 1**), uma tomografia de coerência óptica (OCT) macular (**Figura 2**) e uma ressonância magnética (RMN) da órbita. A ecografia e a RMN da órbita revelaram uma lesão lobulada de grandes dimensões, no quadrante temporal-superior, com maior espessura entre os 3-4mm, associado a um descolamento da retina exsudativo. O OCT macular evidenciou uma lesão lobulada de maior espessura no quadrante temporal-superior e de

menor espessura superiormente ao disco óptico, condicionando alterações a nível da neuro-retina e epitélio pigmentado da retina. Tendo em conta os achados clínicos, foi diagnosticada doença metastática no olho direito de grandes dimensões e referenciada para tratamento com radioterapia externa 40Gy/20 fracções, a qual tolerou com efeitos adversos pouco significativos (hiperémia conjuntival e dor ocular ligeira).

Na última consulta de seguimento, em Janeiro de 2016, a doente referiu melhoria da sintomatologia e, ao exame objectivo, a acuidade visual à direita manteve-se em 8/10 (ainda procurando campo visual). Realizou também Ecografia (**Figura 3**), OCT (**Figura 4**) e Retinografia (**Figura 5**) de controlo, tendo-se verificado significativa melhoria com resolução ecográfica da lesão metastática da corioideia, identificando-se apenas um ligeiro espessamento da região macular de alta refletividade. Os restantes exames revelaram alterações da anatomia normal da neuro-retina e do epitélio pigmentado secundários à lesão tumoral primária.

## **Métodos**

Foi realizada uma pesquisa na PubMed retrospectivamente até o ano 1974, tendo sido utilizadas as seguintes palavras-chave: “choroidal metastasis”, “uveal metastasis”, “intraocular tumors”, “management of choroidal metastasis”, “ choroidal metastasis treatments”, “radiotherapy and choroid”, “ metastatic breast cancer”, “ lung cancer metastasis”.

Foram seleccionados *case-reports*, revisões narrativas e revisões sistemáticas da literatura em Inglês, com informações relevantes sobre a patogénese, sintomatologia, exames complementares de diagnóstico e tratamento. Excluíram-se alguns artigos sobre tumores oculares primários e outros que reportavam casos muito raros de tumores primários que originaram metástases da coróide.

## Resultados

### Epidemiologia

A úvea representa a estrutura ocular mais afetada por metástases intra-oculares, sendo a íris e o corpo ciliar afetados em cerca de 12 % dos casos e a coróide em 88 %<sup>2,3,7,8</sup>. As metástases da coróide por um tumor à distância constituem a neoplasia maligna mais frequente do olho, com uma prevalência que varia de 2% a 11%, entre todos os carcinomas<sup>1,2</sup>.

A maior parte dos tumores primários a metastizar para a coróide são carcinomas, no entanto, melanomas e sarcomas também podem metastizar para o olho. O carcinoma da mama é o que metastiza mais frequentemente para a coróide, 39 a 47% dos casos<sup>1,3,9,10</sup>. O carcinoma do pulmão é o segundo mais frequente, com uma prevalência de 20 a 29%, sendo o mais comum nos homens<sup>3,5</sup>. Outros tumores primários, que também metastizam para a coróide, incluem carcinomas do trato gastrointestinal (4%), da próstata (2%), do rim (2-4%) e melanomas (2%). Também reportados mas mais raros foram os casos de carcinomas da tiróide, glândula submandibular, testículos, ovários, tumores neuroendócrinos e sarcomas<sup>5,10</sup>. **Tabela1**

A idade dos doentes com metástases da coróide varia entre os 22-84 anos, sendo média na 6ª década de vida. As mulheres são mais frequentemente afetadas, em cerca de 70-85 % dos casos, devido a uma maior prevalência do carcinoma da mama<sup>2</sup>.

Na maioria dos casos (66%-97%), o diagnóstico de carcinoma é estabelecido antes da detecção das metástases da coróide<sup>2,5</sup>. No entanto, alguns estudos reportam um grande número de doentes cujo diagnóstico foi feito a partir da descoberta da metástase da coróide, principalmente nas neoplasias do pulmão. *Shah et al*<sup>11</sup>, referiu que dos 194 doentes que estudou, 44% destes não tinham previamente o diagnóstico de neoplasia do pulmão. Um outro estudo de *Meziani et al*<sup>12</sup> descreveu que, dos 43 doentes que observou com metástases da coróide, 31 (72%) apresentaram-se com as metástases antes do diagnóstico de neoplasia do pulmão e tinham associadas metástases extra-oculares. Pelo contrário, num estudo do carcinoma da mama de *Demirci et al*<sup>9</sup>, foram reconhecidos 3% dos doentes sem diagnóstico anterior de neoplasia aquando do achado metastático. Neste mesmo estudo foi relatada a percentagem de doentes com diagnóstico de carcinoma, nos quais o primeiro sítio de metástase era a coróide, em 16 %<sup>9</sup>.



Regra geral, verificou-se que as metástases da mama demoram mais tempo a surgir após o diagnóstico do tumor primário quando comparadas com as do pulmão<sup>13</sup>. Alguns estudos reportam ainda que 67 a 87% dos doentes possuíam outras metástases extra-oculares, sendo os locais mais comuns o pulmão, o osso, o fígado e o sistema nervoso central<sup>2,5,9</sup>.

### **Sintomas**

A grande maioria dos doentes com metástases da coróide (~90%) era sintomática. No entanto, é comum o diagnóstico de metástases assintomáticas no olho contralateral<sup>10,13</sup>. *Wiegel et al*<sup>14</sup>, no seu estudo para definir a frequência das metástases assintomáticas no carcinoma da mama, concluiu que estas eram assintomáticas em 5 % das vezes e poderia aumentar para 11% no caso de existirem metástases em múltiplos órgãos. O principal sintoma é a diminuição da acuidade visual, mas também podem ser observados outros como dor ocular, metamorfópsia, fotopsia e miodesópsia<sup>2,10</sup>.

### **Localização**

Segundo um estudo de *Shiedls et al*<sup>5</sup>, com 520 olhos, as lesões da coróide localizam-se entre a mácula e o equador em 80% dos casos, e na mácula em 12% dos casos. Tendo em conta uma distribuição radial, as lesões eram temporais em 35%, superiores em 22%, inferiores em 17%, nasais em 14% e maculares em 12%<sup>5</sup>. **Figura6**

Quanto à lateralidade, as lesões bilaterais e multifocais são mais comuns nos carcinomas da mama, ao passo que, as unilaterais e unifocais são mais comuns nas neoplasias do pulmão<sup>10</sup>. *Demirci et al*<sup>9</sup>, no seu estudo sobre metástases da úvea por cancro da mama, referiu que 38% das metástases eram bilaterais e as restantes unilaterais.

### **Meios complementares de diagnóstico**

O diagnóstico é feito, principalmente, através da história de neoplasia ou de doença sistémica, juntamente com os achados clínicos do exame oftalmológico, através de biomicroscopia óptica ou oftalmoscopia indirecta. Alguns estudos descrevem as lesões como massas amarelo-esbranquiçadas, planas ou em “plateau” e podem ser únicas ou múltiplas. Está associado, muitas vezes, a um descolamento da retina, especialmente se a lesão for grande e houver fluido subretiniano<sup>1,5,13</sup>. As lesões secundárias a tumores carcinóides brônquicos, carcinomas tiroideus e das células renais,

podem ser mais alaranjadas ou, se secundárias ao melanoma metastático, as massas podem ser castanhas-acinzentadas<sup>10</sup>. Aglomerados de pigmentos acastanhados a cobrir a lesão também podem surgir e consistem em depósitos de macrófagos com lipofuscina, que originam a aparência “leopard skin”<sup>2</sup>.

A lesão metastática, na Ultrassonografia com o modo A, revela média a alta reflectividade interna e o modo B mostra uma massa eco-densa com bordos mal-definidos. Nos casos em que há um descolamento da retina associado é comum haver atenuação da onda de som. Há estudos que demonstram que, em média, o diâmetro basal do maior foco metastático encontra-se entre os 8-9mm e a espessura entre os 2-3.5mm, sendo que esta última tende a depender da origem do tumor primário (os tumores da mama cerca de 2mm, enquanto que os do pulmão e gastrointestinais entre 3-4mm)<sup>5,9-11,15</sup>.

A tomografia de coerência óptica (OCT) dá-nos informações adicionais na avaliação do epitélio pigmentado da retina e da própria retina, permitindo ainda a observação de tecidos mais profundos com menor resolução, como a coróide e a esclera. *Arevalo et al*<sup>16</sup> num estudo com 7 olhos de 4 pacientes reportou que o OCT revela alterações da conformação normal da retina, com zonas de baixa reflectividade, correspondendo ao descolamento da camada fotoreceptora da retina, por fluido subretiniano, em 86% dos olhos. Subjacente a este, o complexo epitélio pigmentado da retina – coriocapilar, encontrava-se espessado e apresentava alta reflectividade. Salientaram, no entanto, que os seus resultados são de difícil interpretação sem o apoio de uma avaliação histopatológica<sup>16</sup>.

O Enhanced Depth Imaging OCT (EDI-OCT) é uma técnica de OCT mais recente, usada por *Demirci et al*<sup>17</sup>, numa análise com 24 tumores metastáticos da coróide, onde reportou achados semelhantes ao estudo anterior. Acrescentou, no entanto, que era possível a visualização total dos tumores, caso estes tivessem uma espessura inferior a 2.5mm. Referiu um aumento da espessura da camada coriocapilar em 100% dos tumores, uma elevação da lesão em “plateau” em 75% dos casos, com baixa reflectividade interna e também irregularidades na camada fotoreceptora. Foi inclusive possível medir a espessura das lesões, que era em média 854  $\mu\text{m}$ , e compará-la com os dados obtidos na ultrassonografia, que era em média de 2064  $\mu\text{m}$ <sup>17</sup>.

A angiografia fluoresceínica é uma técnica que pode fornecer dados auxiliares para distinguir as metástases da coróide de outros tumores da coróide, como os melanomas. As lesões metastáticas têm normalmente uma aparência característica,

observa-se uma hipofluorescência na fase arterio-venosa precoce e hiperfluorescência na fase venosa tardia, mais tardiamente do que nos melanomas da coróide. Muitas vezes está também associado um extravasamento tardio<sup>1,18</sup>.

A biopsia intraocular, dado o seu carácter invasivo, é usada em doentes cuja avaliação clínica indicie uma suspeita de metástases da coróide, sem que haja evidência de um tumor primário detectável ou metástases extra-oculares após avaliação sistémica, e que não seja possível o diagnóstico por outros métodos menos invasivos<sup>15</sup>. *Konstatinidis et al*<sup>15</sup>, no seu estudo retrospectivo sobre metástases da úvea, com 96 doentes, tinha como objectivos determinar a segurança da biopsia intraocular trans-retiniana com agulha 25g e a taxa de sucesso da mesma em identificar a natureza e origem da lesão. Dos 39 doentes que foram submetidos à biopsia, em todos foi confirmada o diagnóstico de metástase da úvea e dos 27 que não tinham definida a origem do tumor primário, em 24 foi descoberta a correcta origem do tumor. As raras complicações desta técnica, evidenciadas neste estudo foram, a hemorragia do vítreo, que não necessitou de tratamento e hemorragia do segmento anterior, depois de uma biopsia à íris<sup>15</sup>. Noutro estudo, verificou-se um aumento da pressão intra-ocular e um agravamento do descolamento da retina pré-existente em 5 doentes<sup>19</sup>. *Bagger et al*<sup>20</sup> no seu estudo com 123 doentes, concluiu que a biopsia retinocoroidal transvitrea com uma agulha de calibre 25, proporciona uma amostra grande, adequada para análise histopatológica e citogenética, associada a um baixo risco de complicações.

A Tomografia computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RMN) podem evidenciar as dimensões da massa coróideia, mas a diferenciação com outros tumores só é possível num pequeno número de casos. Na ressonância magnética, frequentemente, verifica-se uma massa da coróide bem definida, isointensa em T1 e hipointensa em T2<sup>5,13</sup>.

## **Tratamento**

### **Terapêutica Sistémica**

O tratamento depende do estado geral do doente, bem como das características da invasão tumoral da coróide, nomeadamente da localização e lateralidade. Em doentes muito debilitados, a observação e seguimento das metástases da coróide ("watchful waiting") pode ser a melhor opção. No caso de metástases únicas, sem outras metástases extra-oculares, as terapêuticas podem ser a braquiterapia, a radioterapia externa e

terapêuticas com a utilização de laser. Em metástases da coróide multifocais e bilaterais e nos casos de doença metastática sistêmica, a quimioterapia sistêmica, radioterapia externa, imunoterapia ou terapia hormonal podem ser mais apropriadas<sup>1</sup>.

As opções terapêuticas incluem a quimioterapia sistêmica, a imunoterapia ou terapia hormonal que são escolhidas dependendo do tipo de tumor primário. Estas terapêuticas atingem o tumor, devido ao endotélio fenestrado da vasculatura da coróide, que permite a passagem do fármaco, providenciando assim um bom controlo da lesão coroideia<sup>10</sup>.

No carcinoma do pulmão existem inúmeras opções, consoante se trate de carcinoma de pequenas células ou carcinoma de não-pequenas células<sup>2,6</sup>. Para o primeiro tipo, a ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexato, etoposido, vincristina, cisplatina e carboplatina podem ser utilizadas em várias combinações. Para o carcinoma de não-pequenas células, que é menos sensível à quimioterapia, agentes de 3ª geração como gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel ou docetaxel, constituem opções. Em ambos os casos, os regimes de eleição são as combinações baseadas em platina<sup>2</sup>. Em anexo **Tabela2** com alguns dos efeitos adversos destes fármacos.

*Singh et al*<sup>21</sup>, fizeram uma revisão sistemática, na qual incluíram 55 doentes com carcinoma do pulmão. Dos que foram tratados com quimioterapia sistêmica, 64% apresentaram progressão da doença<sup>21</sup>. *Shah et al*<sup>11</sup>, reportou uma regressão de 68% das metástases coroideias, em doentes com neoplasia do pulmão tratados com quimioterapia. A conjugação de quimioterapia e radioterapia externa obteve uma taxa de remissão um pouco melhor - 82%<sup>11</sup>.

Novos agentes têm sido investigados nos últimos anos, como o Erlotinib e o Bevacizumab, que visam actuar em alvos específicos, incidindo mais directamente nas células tumorais, causando menos toxicidade nas células normais<sup>6</sup>. São particularmente úteis no carcinoma de não-pequenas células. O Erlotinib apresentou bons resultados no estudo de Chen et al<sup>6</sup>, com regressão da lesão e melhoria da acuidade visual, e com efeitos secundários que eram bem tolerados. *George et al*<sup>7</sup> relatou no seu estudo o uso do Bevacizumab sistémico, associado à quimioterapia. Verificou-se resolução completa da lesão na coróide, melhoria da acuidade visual, bom controlo das metástases extra-oculares, associado a mínimos efeitos adversos oculares e sistémicos<sup>7</sup>. Uma resposta semelhante foi descrita por *Kourie et al*<sup>22</sup>, com a conjugação destas duas terapêuticas. Outro estudo descreveu um caso clínico<sup>23</sup>, no qual foram administrados o Erlotinib e o Bevacizumab intravítreo, esta dupla terapêutica revelou uma melhoria da acuidade

visual e desaparecimento das lesões metastáticas oculares. O descolamento da retina desapareceu e a camada pigmentar da retina normalizou<sup>23</sup>.

No cancro da mama utiliza-se, frequentemente, a hormonoterapia em doentes com expressão de receptores hormonais, que normalmente respondem ao tamoxifeno ou aos inibidores da aromatase<sup>1</sup>. *Manquez et al*<sup>24</sup>, relataram a regressão das metástases uveais em 10 de 17 doentes, com receptores hormonais positivos, tratados com inibidores da aromatase (anastrozole, letrozole, exemestane) com um follow-up médio de 20 meses. Pode ser também usada a quimioterapia sistémica, em alguns casos com boa resposta. *Demirci et al*<sup>9</sup>, reportou, num follow-up médio de 11 meses, uma regressão da lesão ocular de 65%, nos doentes que fizeram quimioterapia ou hormonoterapia.

### **Radioterapia**

A literatura refere a radioterapia como uma das principais opções terapêuticas, comumente utilizada, podendo esta ser administrada através da radioterapia externa ou interna (a braquiterapia)<sup>1,2,6</sup>.

Na radioterapia externa a coróide é identificada como Clinical Target Volume, depois de uma tomografia computadorizada dosimétrica e recebe pelo menos 95% do total da dose prescrita, através de campos de fotões (acelerador linear), dois ântero-posteriores e um lateral. Os órgãos que estão em risco de serem lesados são o cristalino, bilateralmente, o olho contralateral, o tronco cerebral, nervos ópticos e as glândulas lacrimais. O objectivo é reduzir ao máximo possíveis lesões destes órgãos, através de uma determinada orientação dos campos de fotões, por forma a administrar a dose correcta à metástase, sem prejudicar muito os órgãos adjacentes<sup>1</sup>.

*Shah et al*<sup>11</sup>, com a administração de radioterapia externa em 27 olhos, teve uma taxa de regressão da lesão de 74% e de progressão de 15%, com um follow-up médio de 13 meses. *Demirci et al*<sup>9</sup>, obteve uma melhoria em 64% nos 129 doentes aos quais foi administrada a radioterapia e uma melhoria da acuidade visual, com um follow-up médio de 12 meses. Como complicações relatou cataratas por radiação em 5% dos doentes, retinopatia em 2%, papilopatia em 2% e glaucoma neovascular em menos de 1%<sup>9</sup>. Numa revisão realizada por *Chen et al*<sup>6</sup>, foram descritas taxas de regressão de 85-93%, com 12% de complicações num follow-up médio de 5,8 meses. Os efeitos adversos são, habitualmente, dose-dependentes e neles incluem-se a conjuntivite, úlceras na córnea, queratopatias, neovascularização, neuropatia induzida pela radiação,

retinopatia, cataratas e glaucoma<sup>6</sup>. Para além das complicações, a maior desvantagem desta técnica é o facto de a terapêutica ter uma duração de cerca de 3 a 4 semanas e ter de ser administrada diariamente<sup>6,10</sup>.

A Braquiterapia ou radioterapia interna implica a colocação de uma fonte de radiação junto ao tumor e sua posterior remoção<sup>1</sup>. É uma técnica bastante eficaz, que permite a administração de radiação de forma mais localizada e controlada, com menor afecção das estruturas adjacentes. O tratamento tem uma duração de 3 a 4 dias<sup>10</sup>. *Shah et al*<sup>11</sup>, referiu uma taxa de regressão de 100% nos 12 olhos submetidos a esta técnica e uma grande eficácia nas metástases solitárias. *Shields et al*<sup>25</sup> reportou a regressão de metástases da úvea em 94% dos olhos tratados, com a aplicação de braquiterapia durante 4 dias. Quanto às possíveis complicações, no estudo de *Shields*<sup>25</sup>, foram descritos efeitos secundários, em 8% dos doentes e estes incluíam, a retinopatia da radiação, papilite e cataratas em placas inseridas anteriormente. Constitui no entanto, uma técnica mais invasiva, com necessidade de anestesia local e manipulação cirúrgica do olho e só pode ser efectuada em centros especializados para tratar neoplasias primárias do olho.<sup>1,25</sup>

Outras terapêuticas promissoras, que também implicam a utilização de radiação, são a *Gamma-knife*, *CyberKnife* e Prototerapia. Estas envolvem um menor tempo de tratamento e, consequentemente, menor toxicidade ocular<sup>10</sup>.

### **Laser**

As metástases da coróide podem também ser tratadas com técnicas que utilizam o laser, com fotocoagulação e usando terapia fotodinâmica<sup>6,10</sup>. Esta última é uma técnica não invasiva cujo alvo específico é o endotélio vascular. Esta permite a destruição directa do tumor por necrose, através da produção de espécies reactivas de oxigénio, dano vascular e activação da resposta auto-imune. Esta terapêutica já era utilizada no tratamento de várias outras patologias oculares, como degenerescência macular da idade, hemangiomas da coróide, e, recentemente, passou também a ser utilizada nas metástases da coróide<sup>10</sup>. Pode ser usada, como um tratamento mais localizado e conservador, em associação à quimioterapia ou individualmente, com bons resultados na redução da exsudação e com melhoria da acuidade visual<sup>26</sup>.

Num estudo retrospectivo de *Ghodasra et al*<sup>27</sup>, com 10 doentes submetidos a esta terapêutica, observou-se que, ao fim de 12 meses, 69% dos doentes estabilizaram ou melhoraram a acuidade visual, houve uma regressão na espessura do tumor, uma

descida média de 0.83mm na ultrassonografia e de 400 µm no EDI-OCT em 81%. Outros estudos relataram que a perda grave aguda de visão, perda de perfusão vascular e hemorragia do vítreo ocorreram apenas em 3.4% dos doentes, sendo a taxa de complicações desta técnica muito reduzida<sup>27</sup>.

### **Injecção intravítrea de agentes antiangiogénicos**

A injecção intravítrea de agentes antiangiogénicos permite que haja uma maior concentração do fármaco em contacto com as células tumorais e inibir a permeabilidade vascular e a angiogénese do tumor<sup>1</sup>. As metástases dependem muito da neovascularização para se desenvolverem, como tal, o uso de Bevacizumab e Ranibizumab pode representar uma boa opção de tratamento. Uma revisão da literatura sobre tratamentos da metástase da coróide, reportou a regressão das lesões e a resolução de descolamentos da retina, nos 4 casos de doentes com carcinoma da mama, carcinoma do pulmão de não-pequenas células e adenocarcinoma do colón, que usaram o bevacizumab na modalidade intravítrea sem qualquer outro tratamento adjuvante<sup>6</sup>.

### **Enucleação**

Nenhum estudo analisou especificamente a enucleação como tratamento das metástases da coróide. No entanto, em alguns casos com dor grave, esta técnica foi usada. *Shah et al*<sup>11</sup>, reportou a enucleação de 10 olhos dos 120 olhos do estudo, tendo recorrido a este procedimento em primeira linha, nos casos de tumores grandes que se manifestavam com dor ocular ou elevada pressão intraocular. Foi terapêutica de segunda linha nos casos anteriormente tratados com quimioterapia sistémica ou radioterapia, que se revelaram inócuas, havendo progressão tumoral<sup>11</sup>.

### **Prognóstico**

Na maioria dos casos, o prognóstico dos doentes com metástases da coróide não é favorável. A sobrevida média destes doentes, admitindo que a maior parte destes sofre de doença sistémica, com metástases em mais do que um órgão, varia de 0.2 a 48 meses<sup>2</sup>. Normalmente, estas metástases surgem num estado avançado da doença primária e principalmente no caso de doentes com neoplasia do pulmão podem surgir como a primeira manifestação do tumor primário, associando-se normalmente, a piores resultados e taxas de sobrevivência inferiores<sup>2,5,11,12</sup>. De acordo com o estudo de

*Demerci*<sup>9</sup>, a taxa de sobrevivência dos doentes com cancro da mama e metástases da coróide é de 65% em 1 ano, 34% em 3 anos, 24% aos 5 anos de follow-up.

## Discussão

As metástases da coróide de um tumor à distância são cada vez mais relevantes e frequentes, dado o crescente aumento da esperança média de vida. Um dos factores que favorece a metastização para a úvea e, mais comumente, para a coróide é o microambiente vascular favorável à adesão e desenvolvimento de células tumorais<sup>7,14</sup>.

É difícil definir a verdadeira incidência das metástases da coróide, uma vez que, apesar de tipicamente apresentarem sintomas, estas por vezes são assintomáticas e por falta de exames oftalmológicos de rastreio não são diagnosticadas. Por outro lado, existem ocasionalmente situações de neoplasias muito agressivas, com uma evolução rápida, em que as metástases só são encontradas nas autópsias. A corroborar este facto, alguns autores destacam uma maior prevalência destas metástases aquando de autópsias, 9-12%<sup>28,29</sup>. No entanto, é controversa a implementação de medidas de rastreio, visto que, segundo um estudo de uma análise baseada na evidência de *Kanthan et al*<sup>2</sup>, a população que desenvolve metástases da coróide é cerca de 5-9% no carcinoma da mama e 2-7% no carcinoma do pulmão, sendo a percentagem de lesões assintomáticas ainda menor, o que coloca em causa a utilidade destes rastreios<sup>2,9</sup>.

*Shields et al*<sup>5</sup> verificou que, cerca de 34% dos pacientes que foram diagnosticados com metástases da coróide não tinham diagnóstico prévio de neoplasia e destes, 35% a 65%, eram mais tarde diagnosticados com neoplasia do pulmão e apenas 4,8-7% eram diagnosticados com neoplasia da mama. Estes dados são sobreponíveis aos estudos de *Demerci et al*<sup>9</sup>, *Shah et al*<sup>11</sup> e *Meziani et al*<sup>12</sup>. Alguns autores referem ainda o facto de existirem, frequentemente, uma ou mais metástases extra-oculares associadas e de estas estarem relacionadas com uma maior probabilidade de ocorrência de metástases da coróide<sup>9,14</sup>.

O caso clínico apresentado é paradigmático no que diz respeito à invasão ocular nos doentes com carcinoma da mama. Para além disto, os sintomas que originaram a suspeita de metástases da coróide surgiram concomitantemente com as epigastralgias, o que levou o diagnóstico de metástases hepáticas, corroborando com a hipótese de que as metástases da coróide estão muitas vezes associadas a metástases extra-oculares.



Os achados clínicos, evidenciados durante o exame oftalmológico, através da biomicroscopia óptica e oftalmoscopia indirecta, associados aos antecedentes de neoplasia são muitas vezes determinantes para a suspeição de uma metástase da coróide<sup>30</sup>. O diagnóstico diferencial com outras entidades é importante, tais como o melanoma amelanótico, nevus amelanótico, osteoma da coróide, hemangioma, granuloma, linfoma, entre outros<sup>2,5</sup>. Actualmente há uma panóplia de exames que auxiliam o diagnóstico e que permitem uma melhor distinção entre as metástases e outros tumores da coróide.

Um dos primeiros exames a efectuar é a observação do fundo ocular, que permite visualizar a lesão metastática, que se encontra na maior parte das vezes no pólo posterior do olho<sup>1</sup>. Com esta técnica é possível detectar metástases muito pequenas, com apenas 1mm<sup>9</sup>. A metástase pode ser única ou múltipla, plana ou em “plateau”, de aparência amarela ou amarelo-alaranjada, associada a um descolamento de retina, principalmente se a lesão for de grandes dimensões<sup>1</sup>. Em contraste, uma lesão em forma de cogumelo e de cor mais escura, faria suspeitar um tumor primário da coróide, como o melanoma<sup>5</sup>.

No caso clínico, tendo em conta os antecedentes pessoais da doente e de acordo com os dados obtidos pela oftalmoscopia indirecta (lesão de coloração amarelada, com alterações do epitélio pigmentado da retina, descolamento exsudativo da retina inferior e alteração do brilho foveal), a hipótese de lesão metastática era a mais provável.

Não obstante, outros exames diagnóstico devem ser realizados, incluindo a Ultrassonografia que permite essencialmente determinar o tamanho do tumor, sendo um exame importante para o diagnóstico, seguimento e controlo da resposta ao tratamento<sup>30</sup>. Num estudo de *Demirci et al*<sup>17</sup>, que analisou a aplicabilidade do EDI-OCT em 24 metástases da coróide, foi comparada a sensibilidade desta técnica e da ultrassonografia na determinação do tamanho da lesão e concluiu-se que a ultrassonografia sobrestimava o tamanho das lesões numa média de 59%. Estas discrepâncias entre as duas técnicas foram relatadas e suportadas por outros estudos, sendo justificadas por uma maior resolução axial da nova técnica. No entanto é salientado que, para lesões com espessura superior a 2.5mm, a ultrassonografia continua a ser um exame de diagnóstico importante, devido às limitações do OCT em relação a espessuras superiores a 2.5mm<sup>17</sup>. O EDI-OCT tem vantagens já descritas, permitindo a visualização e medição de lesões com maior resolução e maior sensibilidade do que as antigas modalidades do OCT. É uma técnica não-invasiva a ter em consideração para o diagnóstico e seguimento do

tratamento de lesões pequenas<sup>17</sup>. No caso clínico, tanto a ultrasonografia, como o OCT foram utilizados no diagnóstico e seguimento, sendo exames complementares.

Uma outra técnica, frequentemente utilizada nos estudos é a angiografia fluoresceínica, que não foi utilizada no caso clínico, mas é útil, porque pode permitir distinguir as metástases da coróide de outros tumores da coróide. Wang *et al*<sup>18</sup>, concluíram que o "leakage" pontado nos bordos da lesão representa um achado com bons valores de sensibilidade e especificidade para a distinção entre estas metástases e o melanoma da coróide. As lesões metastáticas têm normalmente uma aparência característica na angiografia, apesar disso já foram descritos alguns angiogramas falsos-positivos<sup>31</sup>.

A RMN Cerebral e das Órbitas ajuda a saber as dimensões da massa coroideia, mas a diferenciação com outros tumores só é permitida num pequeno número de casos. Este exame, para além de ter permitido apurar a extensão da lesão, também possibilitou excluir a presença de metástases do sistema nervoso central (SNC), que frequentemente estão associadas. Em doentes com neoplasia da mama, a incidência de metástases do SNC aumenta razoavelmente, após o desenvolvimento de metástases oculares. Como tal, deve existir um maior controlo e vigilância pela realização deste exame<sup>5,13</sup>.

Posteriormente ao diagnóstico é importante a realização de um plano terapêutico por uma equipa multidisciplinar, que deve ter em conta vários factores como, a preferência do doente, o seu estado geral, a localização e extensão da lesão intra-ocular e os sintomas<sup>6</sup>.

Alguns autores salientam que a detecção de uma lesão metastática na coróide nem sempre condiciona um tratamento específico para a lesão. Por vezes, os doentes são submetidos a terapêuticas sistémicas para o tumor primário, como quimioterapia ou hormonoterapia e nessa altura são detectadas as lesões da coróide, que beneficiam e respondem ao tratamento sistémico<sup>5,6</sup>. Tipicamente, a terapêutica sistémica é utilizada nas lesões bilaterais ou multifocais ou em doentes com múltiplas metástases. Depende também da origem e do tipo de tumor primário<sup>10</sup>. Na eventualidade de as vigilâncias sistemáticas identificarem tumores não responsivos, que continuam a crescer e a causar um progressivo deterioramento visual, há benefício na proposta de tratamentos mais localizados como a radioterapia, injeções intravítreas de anti-angiogénicos ou terapias com laser<sup>5,6</sup>.

A quimioterapia sistémica é abordada em alguns estudos, sendo os resultados algo contraditórios entre os artigos. Assim, é aconselhada a sua utilização em associação a outras terapêuticas<sup>1,6,10,11</sup>.

As mais recentes terapêuticas sistémicas, como o Erlotinib e o Bevacizumab, têm demonstrado bons resultados a nível da regressão das metástases<sup>6,7,22</sup>. No entanto são utilizadas muitas vezes em associação à quimioterapia e a maioria dos estudos acerca destas novas terapêuticas relata casos clínicos com poucos doentes. Assim estudos com maiores amostras necessitam de ser realizados, por forma a clarificar a eficácia e os benefícios destes fármacos, face aos demais existentes.

Para metástases com origem na mama com receptores hormonais positivos e em doentes na pós-menopausa, as terapêuticas hormonais com inibidores da aromatase ou com o Tamoxifeno podem representar opções importantes. O Trastuzumab, um anticorpo monoclonal contra o HER2, pode ser utilizado em associação com outras terapêuticas sistémicas, com bons resultados na regressão de lesões metastáticas<sup>6,9,27</sup>.

No caso clínico apresentado, a doente estava sob terapêutica hormonal com inibidores da aromatase, no entanto houve recorrência tumoral com metástases à distância, indiciando uma falha na resposta à terapêutica. *Demerci et al*<sup>9</sup> referiu que foram reportados vários casos de doentes que desenvolveram metástases oculares, apesar de estarem sob quimioterapia sistémica ou terapêutica hormonal, realçando que estes, por vezes, não são protectores do desenvolvimento de metástases oculares. Assim, pensou-se que seria mais adequado um tratamento localizado para a lesão ocular, e utilizou-se a radioterapia externa. É uma terapêutica amplamente estudada e utilizada na prática clínica. Apresenta, nos diversos estudos, boas taxas de regressão das lesões, o que foi confirmado com o caso clínico, associado a taxas de complicações relativamente baixas e bem toleradas<sup>1,6,9,11</sup>. No entanto, em doentes com uma esperança média de vida muito baixa, a radioterapia, nesta modalidade, pode-se tornar inconveniente, devido à duração do tratamento e por ter de ser administrada diariamente<sup>6,10</sup>. É também de realçar que o follow-up médio destes doentes é de 5,8 meses<sup>6</sup>, como tal a taxa de complicações poderá ser maior do que aquela relatada, uma vez que estatisticamente, quanto mais tempo os doentes vivem, maiores são as probabilidades de desenvolvimento de complicações. Analogamente, com a introdução de novas modalidades terapêuticas, a expectativa de vida destes doentes tende a melhorar e espera-se também um aumento das complicações oriundas da radioterapia<sup>6</sup>.

Como alternativa há a braquiterapia, é uma técnica muito eficaz e segura, mais controlada do que a radioterapia externa, utilizada comumente em lesões únicas, com bons resultados a nível do controle do tumor e com menos complicações oculares do que a técnica anterior<sup>1,6,9,11,25</sup>. Outras terapêuticas de radioterapia como a Gamma knife, CyberKnife e Prototerapia, têm sido estudadas recentemente no âmbito das metástases da coróide, no entanto, necessitam de centros especializados e infra-estruturas que não estão acessíveis a todos os doentes<sup>1,10</sup>.

A terapêutica fotodinâmica é uma técnica não invasiva e segura, cuja aplicação neste tipo de tumores tem vindo a crescer nos últimos anos. Pode constituir uma boa opção em casos seleccionados, especialmente em doentes com um mau prognóstico, uma vez que é melhor tolerado do que outras alternativas um pouco mais mutilantes, como a radiação externa ou a braquiterapia<sup>27</sup>.

A injeção intravítrea de agentes anti-angiogénicos tem sido alvo de recentes estudos. Alguns resultados promissores têm vindo a ser relatados, no entanto uma maior investigação tem de ser realizada para a implementação desta técnica na prática clínica<sup>6</sup>.

Relativamente ao prognóstico, a doente em 2010 apresentava um carcinoma ductal invasivo com menos de 3cm, com positividade de um gânglio axilar, características que se associavam a taxas de sobrevida de cerca de 70% aos 10 anos e de recorrência 30-40% aos 5 anos. A presença de receptores de estrogénio positivos era também preditiva de um comportamento tumoral indolente, com um maior intervalo para a ocorrência de recidivas, comparativamente aos receptores hormonais negativos. Assim, inicialmente a doente tinha um prognóstico relativamente favorável<sup>32</sup>. No entanto, o aparecimento de metástases hepáticas e, especialmente, metástases oculares, associa-se a um pior prognóstico, com taxas de sobrevivência de 24% aos 5 anos, apesar de uma boa resposta à terapêutica<sup>9</sup>.

## Conclusão

A prevalência de metástases da coróide tem aumentado nos últimos anos. À medida que tratamentos mais eficazes surgem e são implementados na prática clínica, a expectativa de vida de doentes com doença metastática tende a aumentar e com esta a maior probabilidade de desenvolver metástases oculares. Estas podem relacionar-se com um tumor primário já conhecido, ou inclusivamente, constituir a primeira manifestação de um tumor primário e desta forma auxiliar na detecção do mesmo.

Assim, em doentes que tenham história de neoplasia, nos quais surjam sintomas oftalmológicos, é essencial uma observação atenta, orientada para a detecção de possíveis metástases oculares. A observação do fundo ocular é indispensável, por poder revelar um provável tumor primário que não era conhecido previamente. O diagnóstico é essencialmente clínico e técnicas de diagnóstico mais invasivas, como a biopsia são utilizadas muito raramente. É de grande relevância também a realização de outros exames complementares de diagnóstico, como a Ultrassonografia, OCT e RMN para averiguar a presença de lesões multifocais ou bilaterais. Em vários estudos é feita a associação entre a lateralidade das lesões e o tipo de tumor primário, sendo que é considerado que o tumor primário desempenha um papel significativo na expressão e lateralidade das metástases.

Torna-se essencial uma abordagem multidisciplinar ao doente, para uma melhor escolha terapêutica. Em doentes com doença sistémica, com lesões bilaterais e multifocais, um tratamento sistémico, com quimioterapia ou com hormonoterapia, pode ser o mais apropriado. Nos doentes com metástases unilaterais ou mesmo bilaterais, mas sem metástases extra-oculares, a radioterapia externa representa a terapêutica de eleição. A braquiterapia, a terapia fotodinâmica ou a injeção de agentes anti-angiogénicos são eficazes, mas a sua aplicabilidade clínica ainda está limitada.

Novas abordagens têm sido desenvolvidas e estudadas, como o erlotinib e bevacizumab, com o intuito de melhorar o prognóstico dos doentes. Estas modalidades mais dirigidas, têm apresentado resultados promissores na estabilização e regressão destas metástases, com menor toxicidade do que a terapia convencional. Podem assim constituir boas opções de tratamento no futuro.

É importante haver uma maior consciencialização dos oftalmologistas, oncologistas e restantes profissionais de saúde deste tema, para que a possam diagnosticar e referenciar atempadamente. O diagnóstico e tratamento apropriados são

essenciais para a manutenção da acuidade visual, da qualidade de vida e para uma melhoria das taxas de sobrevida destes doentes.

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer ao Dr. David Sousa, por aceitar ser o meu orientador deste trabalho final de mestrado, por toda a disponibilidade demonstrada, apoio proporcionado e pelas críticas e sugestões construtivas que foram enriquecendo este trabalho.

À Dr<sup>a</sup> Filomena Pinto, como co-orientadora, por me ter aconselhado o orientador e pela disponibilidade e toda a ajuda proporcionada.

Ao Professor Doutor Monteiro Grillo por ter permitido realizar o meu trabalho final de mestrado na Clínica Universitária de Oftalmologia.

## Bibliografia

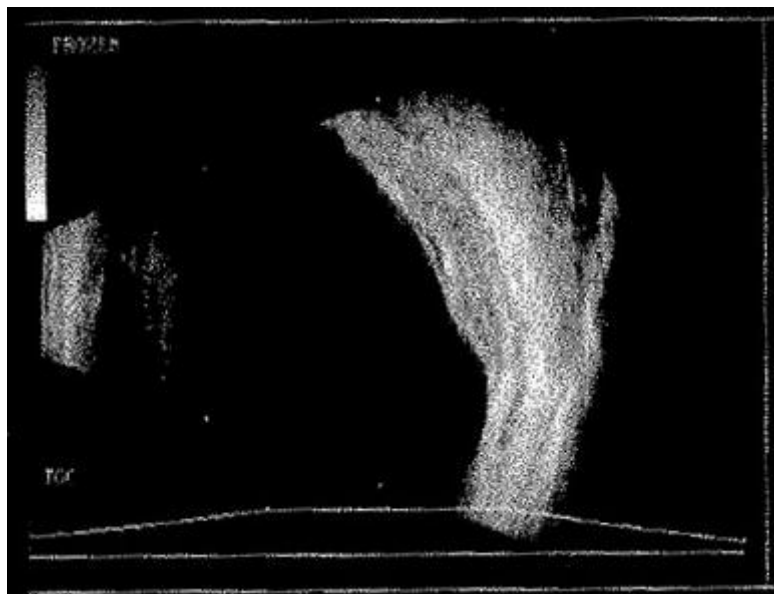
1. Jardel P, Sauerwein W, Olivier T, et al. Management of choroidal metastases. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(10):1119-1128.
2. Kanthan GL, Jayamohan J, Yip D, Conway RM. Management of metastatic carcinoma of the uveal tract: An evidence-based analysis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007;35(6):553-565.
3. Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I. A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol.* 1974;92(4):276-286.
4. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology.* 2003;110(5):956-961.
5. Shields CL, Shields J a, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology.* 1997;104(8):1265-1276.
6. Chen CJ, McCoy AN, Brahmer J, Handa JT. Emerging Treatments for Choroidal Metastases. *Surv Ophthalmol.* 2011;56(6):511-521.
7. George B, Wirostko WJ, Connor TB, Choong NW. Complete and durable response of choroid metastasis from non-small cell lung cancer with systemic bevacizumab and chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2009;4(5):661-662.
8. Mansour AM, Alameddine R. Intravitreal bevacizumab for consecutive multiple choroidal breast metastatic lesions. *BMJ Case Rep.* 2012;2012:1-4.
9. Demirci H, Shields CL, Chao AN, Shields JA. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):264-271.
10. Shields CL, Arepalli S, Kaliki S, Shields CL. Choroidal metastases: Origin, features, and therapy. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(2):122.
11. Shah SU, Mashayekhi A, Shields CL, et al. Uveal metastasis from lung cancer: Clinical features, treatment, and outcome in 194 patients. *Ophthalmology.* 2014;121(1):352-357.
12. Meziani L, Cassoux N, Le Rouic LL, et al. Uveal metastasis revealing lung cancer. *J Fr Ophtalmol.* 2012;35(6):420-425.
13. Tsou Chong J, Mick A. Choroidal metastasis: case reports and review of the literature. *Optom - J Am Optom Assoc.* 2005;76(5):293-301.
14. Wiegel T, Kreusel KM, Bornfeld N, et al. Frequency of asymptomatic choroidal metastasis in patients with disseminated breast cancer: results of a prospective screening programme. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(10):1159-1161.
15. Konstantinidis L, Rospond-Kubiak I, Zeolite I, et al. Management of patients with uveal metastases at the Liverpool Ocular Oncology Centre. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(1):92-98. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303519.
16. Arevalo JF, Fernandez CF, Garcia RA. Optical coherence tomography characteristics of choroidal metastasis. *Ophthalmology.* 2005;112(9):1612-1619.
17. Demirci, H., Cullen, A., & Sundstrom JM. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis. *Retina.* 2014;34(5):958-963.
18. Li L, Wang WJ, Chen RJ, Qian J, Luo CQ, Zhang YJ et al. Fundus fluorescein angiography in metastatic choroidal carcinomas and differentiating metastatic choroidal carcinomas from primary choroidal melanomas. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2011;47:27.
19. Seregard S, All-Ericsson C, Hjelmqvist L, Berglin L, Kvanta a. Diagnostic incisional biopsies in clinically indeterminate choroidal tumours. *Eye (Lond).* 2013;27(2):115-118.
20. Bagger M, Tebering JF, Kiilgaard JF. The ocular consequences and applicability of minimally invasive 25-gauge transvitreal retinochoroidal biopsy. *Ophthalmology.* 2013;120(12):2565-2572.
21. Singh N, Kulkarni P, Aggarwal AN, et al. Choroidal metastasis as a presenting manifestation of lung cancer:

- a report of 3 cases and systematic review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(4):179-194.
22. Kourie HR, Antoun J, Schakal A, Nasr E, Sahyoun M, Kattan J. Complete Disappearance of Choroidal Metastasis from Lung Adenocarcinoma Treated with Bevacizumab and Chemotherapy. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2015;2015
  23. Kim SW, Kim MJ, Huh K, Oh J. Complete regression of choroidal metastasis secondary to non-small-cell lung cancer with intravitreal bevacizumab and oral erlotinib combination therapy. *Ophthalmologica*. 2009;223(6):411-413.
  24. Manquez ME, Brown MM, Shields CL, Shields J a. Management of choroidal metastases from breast carcinomas using aromatase inhibitors. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(3):251-256.
  25. Shields CL, Shields JA, Potter P De, et al. Plaque radiotherapy for the management of uveal metastasis. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:203-209.
  26. Cerman E, Çekiç O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(6):557-574.
  27. Ghodasra, D. H., & Demirci H. Photodynamic Therapy for Choroidal Metastasis. *Am J Ophthalmol*. 2015;91(9):226-229.
  28. Okuma Y, Tanaka Y, Kamei T, Hosomi Y, Okamura T. Alectinib for choroidal metastasis in a patient with crizotinib-resistant ALK rearranged positive non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1321-1325.
  29. Bloch RS, Gartner S. The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch Ophthalmol*. 1971;85(6):673-675.
  30. Giuliani GP, Sadaka A. Uveal metastatic disease: Current and new treatment options (Review). *Oncol Rep*. 2012;27(3):603-607.
  31. Gombos DS, O'Brien JM. Management of systemic malignancies metastatic to the eye and orbit. *Ophthalmol Clin North Am*. 1999;12(2):225-234.
  32. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. V 1.2016. National Comprehensive Cancer Network. *Natl Compr Cancer Netw*. 2016;1(2):V 1.
  33. Yasui, H., Sato, K., Takeyama, Y., Nishihara, H., Maeda, M., Gonda, H., & Suzuki, R (2015). Effective Treatment with Intravitreal Injection of Bevacizumab for Exudative Retinal Detachment Secondary to Choroidal Metastasis of Non-Small Cell Lung Carcinoma, 728–732.
  34. Kreusel, K.-M., Bechrakis, N. E., Wiegel, T., Krause, L., & Foerster, M. H. (2008). Incidence and clinical characteristics of symptomatic choroidal metastasis from breast cancer. *Acta Ophthalmologica*, 86(5), 515–519.
  35. Kreusel, K.-M., Bechrakis, N. E., Wiegel, T., Krause, L., & Foerster, M. H. (2008). Incidence and clinical characteristics of symptomatic choroidal metastasis from lung cancer. *Acta Ophthalmologica*, 86(5), 515–519.
  36. Kung, Y., Wu, T., & Lin, C. (2012). Tumor seeding after diagnostic vitrectomy for choroidal metastasis in breast cancer. *Journal of the Chinese Medical Association*, 75(9), 483–486.
  37. Fenicia, V., Abdolrahimzadeh, S., Mannino, et al (2014). Intravitreal bevacizumab in the successful management of choroidal metastases secondary to lung and breast cancer unresponsive to systemic therapy: a case series. *Eye (London, England)*, 28(7), 888–91.
  38. Augustine, H., Munro, M., Adatia, F., Webster, M., & Fielden, M. (2014). Treatment of ocular metastasis with anti-VEGF: A literature review and case report. *Canadian Journal of Ophthalmology/Journal Canadien D'ophtalmologie*, 49(5), 458–463
  39. Shields, B. C. L. (2013). EDI-OCT of Intraocular Tumors, Retina Today.
  40. Iannetti, L., Zito, R., & Tortorella, P. (n.d.). Photo Essay Morphological features of choroidal metastases : An OCT analysis, (c).

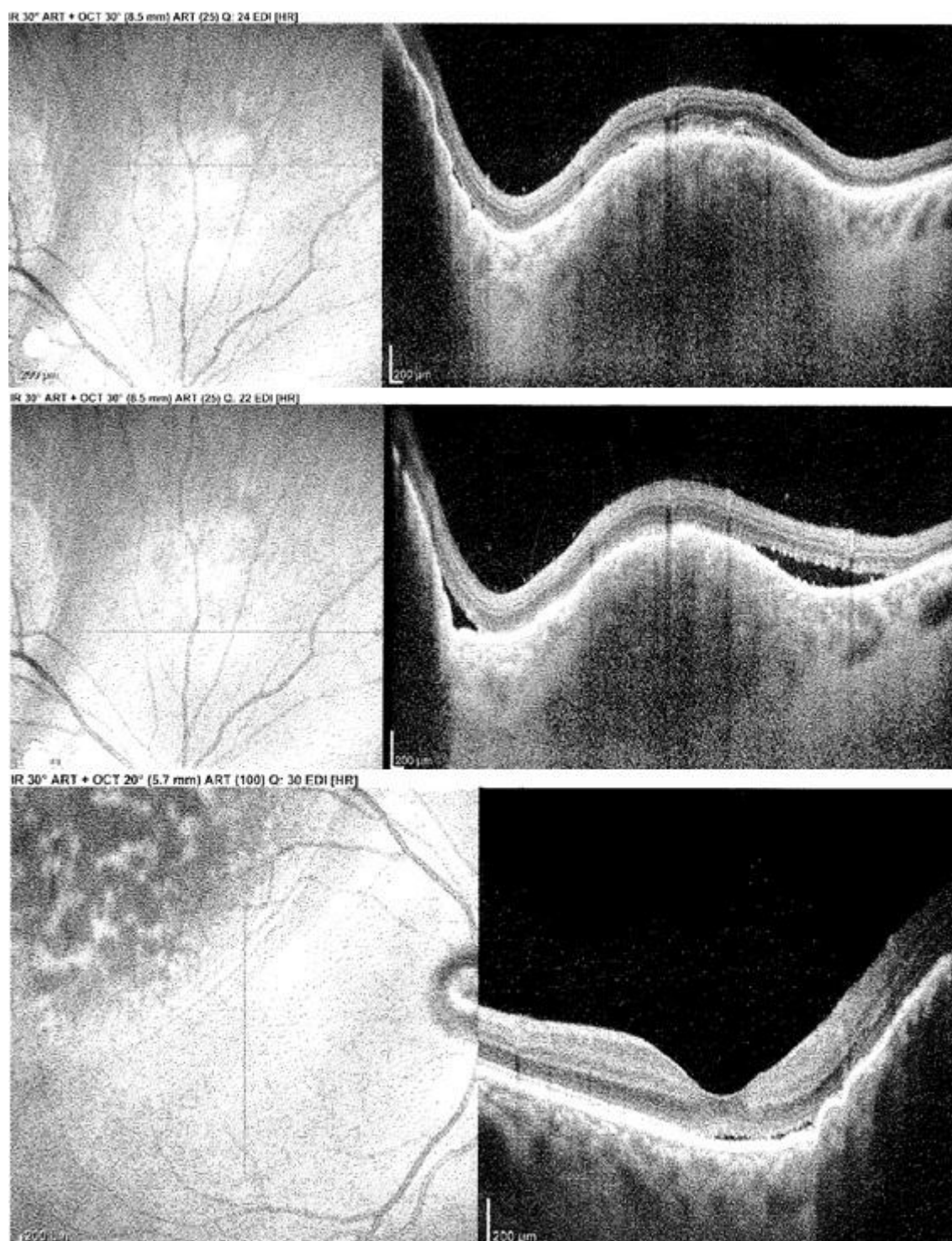


41. Michael D. C. Evans, Melvin A. Astrahan, and Rosario Bate, Tumor localization using fundus view photography for episcleral plaque therapy. *Medical Physics*, 20(3), pp. 769-775, 1993 *Am.Assoc.Phys.Med.*

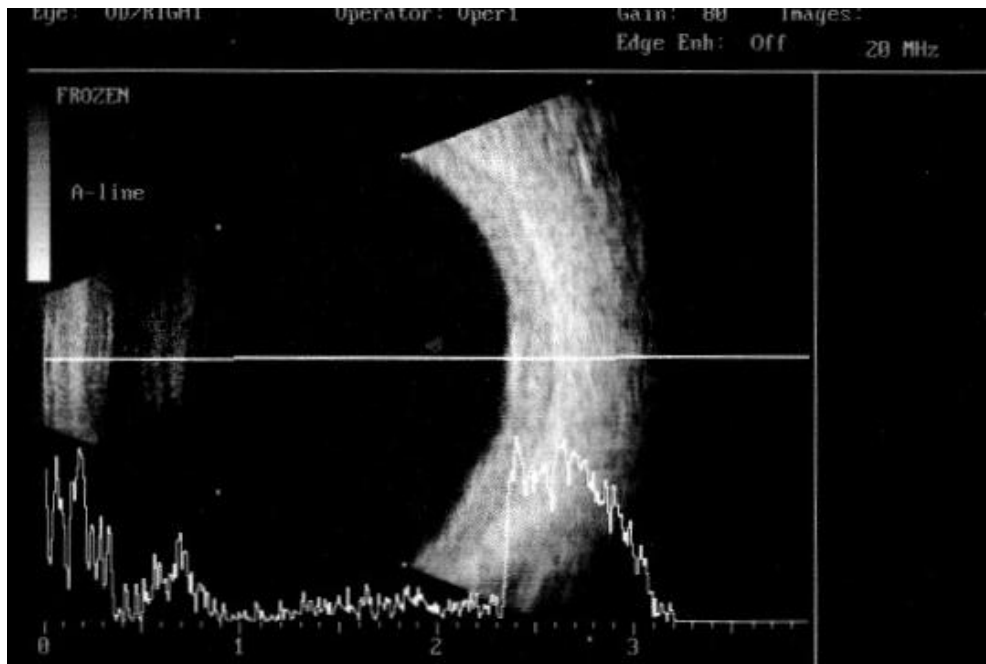
## Anexos



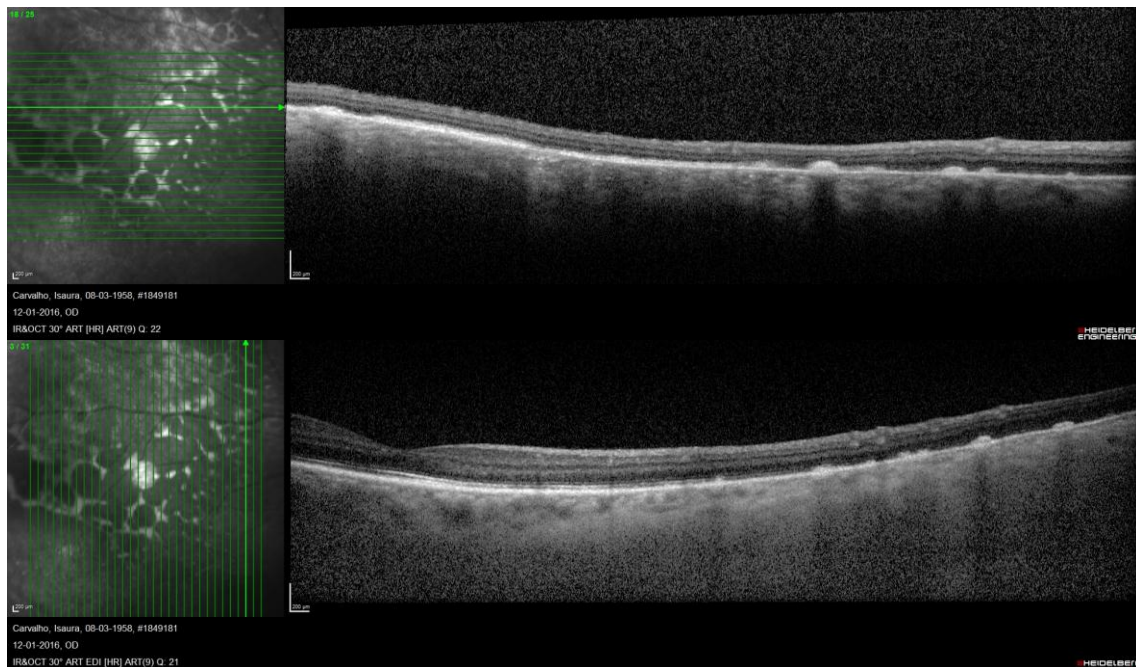
**Figura 1-** Ultrassonografia OD de Outubro de 2015- Lesão lobulada de grandes dimensões, no quadrante temporal-superior, com maior espessura entre os 3-4mm, associado a um descolamento da retina exsudativo.



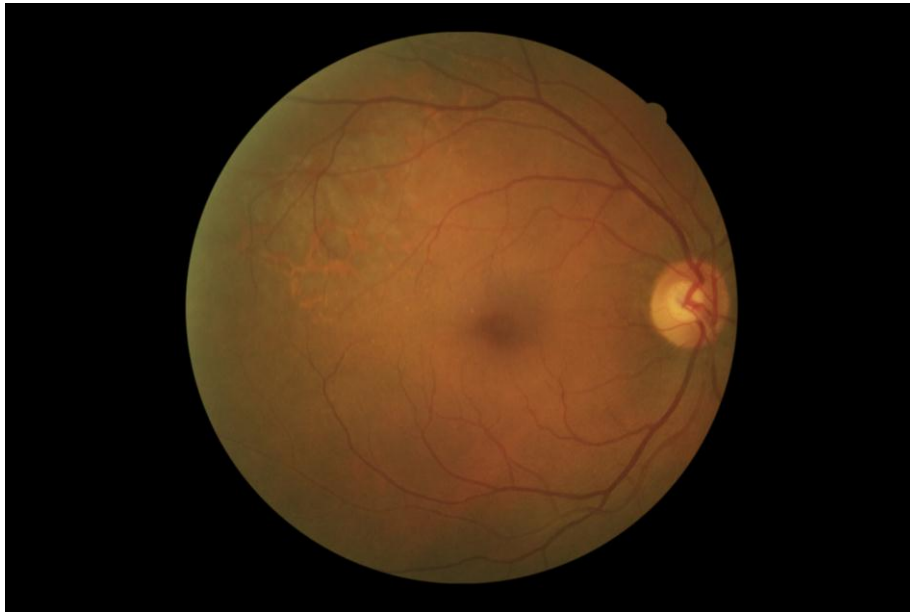
**Figura 2-** Tomografia de coerência óptica (OCT) OD de Outubro de 2015- Lesão lobulada com alterações a nível da neuro-retina e epitélio pigmentado da retina.



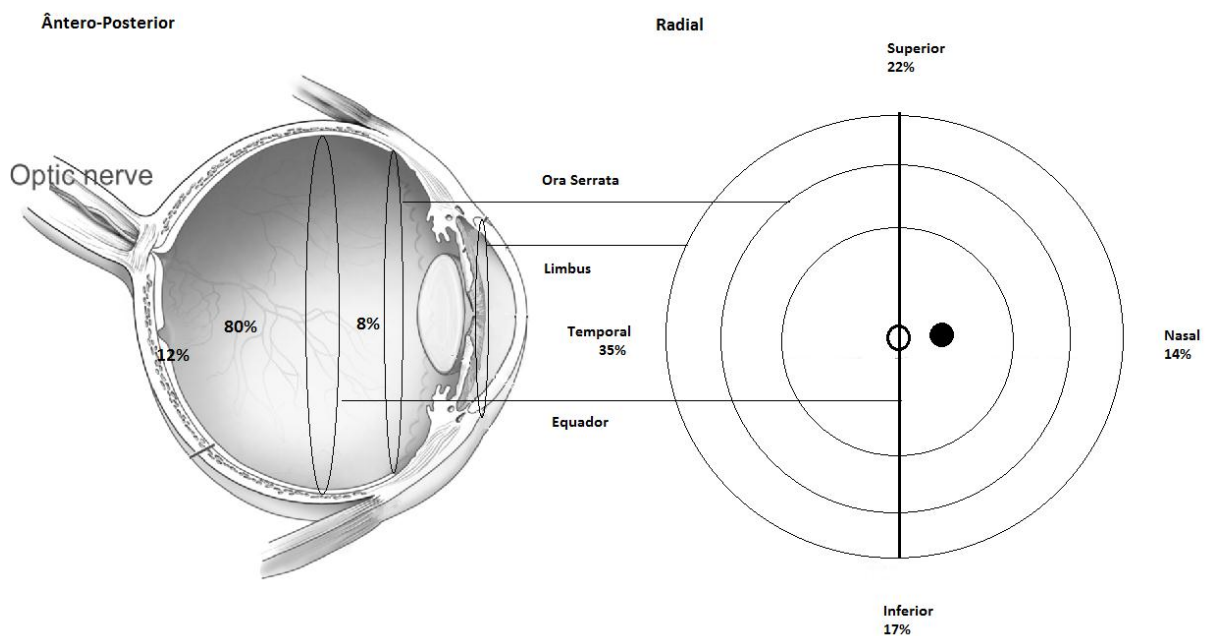
**Figura 3-** Ultrassonografia OD de Janeiro 2016 pós-radioterapia- Resolução da lesão metastática da coroideia, com ligeiro espessamento da região macular de alta reflectividade e retina aplicada.



**Figura 4-** Tomografia de coerência óptica (OCT) OD de Janeiro de 2016. Alterações da anatomia normal da neuro-retina e do epitélio pigmentado secundários à lesão tumoral primária.



**Figura 5-** Retinografia OD de Janeiro 2016- alterações da anatomia normal da retina secundários à lesão tumoral primária.



**Figura6:** Localização das metástases da coróide segundo um plano ântero-posterior e radial. Diagrama adaptado de Michael D. C. Evans, Melvin A. Astrahan, and Rosario Bate, Tumor localization using fundus view photography for episcleral plaque therapy. *Medical Physics*, 20(3), pp. 769-775, 1993 *Am.Assoc.Phys.Med.*

Tumores primários	Percentagem (%)
Carcinomas	82
-Mama	39-47
-Pulmão	20-29
-Trato gastrointestinal	4
-Rim	2-4
-Próstata	2
-Outros	17
Melanomas	3
Sarcomas	2
Outros	13

**Tabela1:** Tumores primários que originam metástases da coróide. Baseado em: Shields, C. L., Shields, J. a, Gross, N. E., Schwartz, G. P., & Lally, S. E. (1997). Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*, 104(8), 1265–1276.

Fármaco	Classe	Efeitos adversos oculares
<b>Agentes citotóxicos</b>		
-Ciclofosfamida	Agente alquilante	Queratoconjuntivite sicca, blefaroconjuntivite,
-Metotrexato	Antimetabolito	Conjuntivite, blefarite, diminuição da produção lacrimal, edema periorbital,
-Doxorubicina	Antraciclina	Lacrimação excessiva, conjuntivite
-Taxanos (Paclitaxel, docetaxel)	Estabilizadores dos microtúbulos	Epifora
<b>Hormonoterapia</b>		
-Tamoxifeno	Antagonista do R Estrogênio	Cataratas, queratopatia, retinopatia do cristalino, neurite óptica
-Anastrozole ou Letrozole	Inibidor da aromatase	Sem efeitos reportados
Trastuzumab	Anticorpo-monoclonal	Sem efeitos reportados

**Tabela2:** Agentes citotóxicos, hormonais e biológicos frequentemente utilizados e efeitos adversos. Adaptado de Kanthan GL, Jayamohan J, Yip D, Conway RM. Management of metastatic carcinoma of the uveal tract: An evidence-based analysis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35(6):553-565.